

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-191-7-48-55>

Комбинированное лечение рака пищевода II–III стадии: опыт одного центра

Урмонов У. Б., Добродеев А. Ю., Афанасьев С. Г., Августинович А. В., Волков М. Ю., Тарасова А. С., Костромицкий Д. Н.

Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия. 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

Для цитирования: Урмонов У. Б., Добродеев А. Ю., Афанасьев С. Г., Августинович А. В., Волков М. Ю., Тарасова А. С., Костромицкий Д. Н. Комбинированное лечение рака пищевода II–III стадии: опыт одного центра. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;191(7): 48–55. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-48-55

✉ Для переписки:

Урмонов

Умиджон Бутабекович

UrmonovUB@oncology.tomsk.ru

Урмонов Умиджон Бутабекович, врач-онколог отделения абдоминальной онкологии

Добродеев Алексей Юрьевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии

Афанасьев Сергей Геннадьевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии

Августинович Александра Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии

Волков Максим Юрьевич, к.м.н., врач-онколог отделения абдоминальной онкологии

Тарасова Анна Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии

Костромицкий Димитрий Николаевич, к.м.н., научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии

Резюме

Цель исследования: изучить эффективность и переносимость комбинированного лечения больных плоскоклеточным раком пищевода II–III стадии с использованием предоперационной ХТ по схеме гемцитабин/цисплатин.

Материалы и методы: в исследование включено 70 больных с плоскоклеточным раком пищевода II–III стадии. Основную группу составили 35 больные, которые получали 2 курса предоперационной химиотерапии, а после проводилось радикальное оперативное вмешательство, в контрольную группу входили 35 больные, которым проведено только хирургическое лечение. Проанализированы двухлетние результаты.

Результаты: комбинированное лечение с использованием предоперационной химиотерапии по схеме гемцитабин/цисплатин переносится удовлетворительно. В результате проведения комбинированного лечения в основной группе 2-летняя безрецидивная выживаемость больных РП II–III стадии составила 71,8%, в контрольной группе — 39,4% ($p < 0,05$). Общая 2-летняя выживаемость больных в основной группе составила 81,3%, в контрольной группе при проведении хирургического лечения — 51,5% ($p < 0,05$).

Заключение: комбинированное лечение рака пищевода II–III стадии с использованием предоперационной ХТ по схеме гемцитабин/цисплатин достоверно снижает частоту местных рецидивов и отдаленных метастазов, повышает 2-летнюю выживаемость больных раком пищевода II–III стадии относительно только хирургического лечения, в том числе при наличии таких неблагоприятных прогностических факторов как метастатическое поражение регионарных лимфоузлов (N+) и высокоагрессивные формы (G3) плоскоклеточного рака.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак пищевода, комбинированное лечение, предоперационная химиотерапия, лечебный патоморфоз, непосредственные и отдаленные результаты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-191-7-48-55>

Combined modality treatment of stage II–III esophageal cancer: a single center experience

U. B. Urmonov, A. Yu. Dobrodeev, S. G. Afanasyev, A. V. Avgustinovich, M. Yu. Volkov, A. S. Tarasova, D. N. Kostromitsky
Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia.

For citation: Urmonov U. B., Dobrodeev A. Yu., Afanasyev S. G., Avgustinovich A. V., Volkov M. Yu., Tarasova A. S., Kostromitsky D. N. Combined modality treatment of stage II–III esophageal cancer: a single center experience. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;191(7): 48–55. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-48-55

Umidjon B. Urmonov, MD, Oncologist, Department of Abdominal Oncology; *SPIN code* 7150–7291, *ORCID*: 0000–0003–2804–4227, *Scopus Author ID*: 967755

✉ *Corresponding author:*

Umidjon B. Urmonov
UrmonovUB@oncology.tomsk.ru

Alexey Yu. Dobrodeev, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Department of Abdominal Oncology; *ORCID*: 0000–0002–2748–0644

Sergey G. Afanasyev, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology; *ORCID*: 0000–0002–4701–0375

Aleksandra V. Avgustinovich, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Abdominal Oncology

Maxim Yu. Volkov, MD, Ph D., Department of Abdominal Oncology

Anna S. Tarasova, MD, PhD, Researcher, Department of Abdominal Oncology

Dmitriy N. Kostromitsky, MD, PhD, Researcher, Department of Abdominal Oncology

Summary

The purpose of the study was to analyze efficacy and tolerability of combined modality treatment including preoperative chemotherapy with gemcitabine/cisplatin in patients with stage II–III esophageal squamous cell carcinoma.

Materials and methods. The study included 70 patients with stage II–III esophageal squamous cell carcinoma. All patients were divided into two groups. Group I (study group) consisted of 35 patients, who received 2 courses of preoperative chemotherapy followed by radical surgery. Group II (control group) comprised 35 patients who underwent surgery alone. The 2-year survival rates were analyzed.

Results. Combined modality treatment including preoperative chemotherapy with gemcitabine/cisplatin was well tolerated. The 2-year disease-free survival rates were 71.8% and 39.4% in groups I and II, respectively ($p < 0.05$). The overall 2-year survival rate was 81.3% in patients who received chemotherapy followed by surgery and 51.5% in patients who underwent surgery alone ($p < 0.05$).

Conclusion. Compared to surgery alone, combined modality treatment including preoperative chemotherapy with gemcitabine/cisplatin significantly reduced the frequency of local recurrence and distant metastases and increased 2-year survival rate in patients with stage II–III esophageal squamous cell carcinoma, including the presence of unfavorable prognostic factors, such as regional lymph node metastases (N+) and high-grade (G3) squamous cell carcinoma.

Keywords: esophageal squamous cell carcinoma, combined modality treatment, preoperative chemotherapy, pathological response, short- and long-term treatment outcomes

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Хирургическое вмешательство является основным радикальным методом лечения рака пищевода (РП). Однако радикальность трансторакальной резекции или экстирпации пищевода варьируется от 60 до 90%. При этом послеоперационная летальность составляет от 1,5 до 23%. Отдаленные результаты хирургического лечения в основном зависят от глубины инвазии, количества метастатических пораженных лимфатических узлов и отдаленных гематогенных метастазов. Ранняя диссеминация

объясняет плохой прогноз течения заболевания. При локализованной форме РП 5-летняя выживаемость составляет 37,8%, тогда как при наличии метастазов в лимфатических узлах этот показатель драматически снижается вдвое – до 19,8%, а при T4 после проведения хирургического лечения ни один больной не доживает до 5 лет [9, 13].

Неудовлетворительные результаты хирургического метода заставляют использовать мультимодальный подход в лечении больных РП. Основной

задачей предоперационной химиотерапии (ХТ) при резектабельном РП является снижение биологической активности и уменьшение размеров опухоли, а также воздействие на первичный очаг и микрометастазы для улучшения общей выживаемости [1, 7, 12,]. Оценка влияния неадьювантного и адьювантного лечения на исход заболевания остается противоречивой. В начале XXI века появились публикации, отражающие результаты сравнительной оценки эффективности неoadьювантной ХТ с последующей радикальной операцией и хирургического лечения РП [10, 12].

За последние 25 лет были опубликованы результаты более 10 рандомизированных контролируемых исследований с участием более 2000 пациентов с местнораспространенным РП. В исследованиях была изучена роль предоперационной ХТ с последующим хирургическим лечением [14]. Результаты показали, что проведенная неoadьювантная ХТ улучшила радикальность резекции пищевода (R0), общую выживаемость и уменьшила смертность на 12% по сравнению с результатами, достигнутыми после только хирургического лечения [14].

Недавно опубликованный коллегами из США метаанализ, включающий 7338 больных сравнил влияние предоперационной ХТ или ХЛТ на общую выживаемость. 916 (12,5%) из 7338 больных получили неoadьювантную ХТ, а 6422 (87,5%) из 7338 больных получили неoadьювантную ХЛТ. В основном полный лечебный патоморфоз был получен у больных, получивших предоперационную ХЛТ (17,2% против 6,4%, $p < 0,001$), которая позволила повысить частоту радикальности резекции (R0) (5,6% против 11,5%, $p < 0,001$) в сравнении с предоперационной ХТ. Несмотря на лучшие непосредственные

результаты и downstaging от предоперационной ХЛТ ($34,4 \pm 0,8$), медиана выживаемости не отличалась от таковой в группе с предоперационной ХТ ($34,0 \pm 2,0$), $p = 0,87$ [17]. В настоящее время многие центры практикуют метод неoadьювантной терапии в соответствии со своими стандартами и местным консенсусом [11, 17]. Неоднозначные результаты этих исследований не позволяют сделать однозначное заключение об эффективности ХТ в предоперационном периоде. Оптимальные режимы неoadьювантной ХТ при плоскоклеточном РП еще не определены, поскольку успех предоперационного лечения зависит от степени ответа опухоли на проводимую терапию [6].

В связи с этим перспективным является разработка и изучение эффективности комбинированного лечения РП с использованием новых схем ХТ с принципиально иным механизмом действия цитостатиков. С указанных позиций особого внимания заслуживает гемцитабин, который достаточно хорошо зарекомендовал себя при плоскоклеточных раках, таких как рак легкого, рак шейки матки и др. [2]. Кроме того, с 2010 года начали появляться результаты применения гемцитабина (от 1000 мг/м² до 1250 мг/м²) в различных комбинациях при РП. При этом было получено улучшение общей выживаемости [3, 18]. В связи с этим Гемцитабин можно рассматривать как потенциального противоопухолевого агента при проведении комбинированного лечения РП.

Цель исследования: изучить эффективность и переносимость комбинированного лечения больных плоскоклеточным РП II–III стадии с использованием предоперационной ХТ по схеме гемцитабин/цисплатин.

Материалы и методы

В работе проведен анализ результатов комбинированного лечения 70 пациентов с морфологически подтвержденным плоскоклеточным РП II–III стадии, находившихся на обследовании и лечении в абдоминальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Больные были распределены на две группы методом «случай-контроль». Основную группу составили 35 больных, которым проведено комбинированное лечение: 2 курса предоперационной ХТ по схеме гемцитабин/цисплатин и радикальное оперативное вмешательство. В контрольную группу вошли 35 больных, у которых было проведено только хирургическое лечение.

Соотношение заболевших мужчин и женщин в процентном соотношении составило 90,0% мужчин и 10,0% женщин, что соответствует показателям заболеваемости РП. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил $60,8 \pm 1,2$ лет. Наиболее часто опухолевым процессом как в основной, так и в контрольной группе поражен средний отдел пищевода – 24 (68,6%) и 22 (62,9%) соответственно, затем нижнегрудной отдел – 11 (31,4%) и 13 (37,1%) соответственно. Стадия заболевания устанавливалась в соответствии с международной классификаци-

ей TNM Classification of Malignant Tumours (7th Edition, 2010). В группах исследования в основном встретилась III стадия – 39 (55,7%) больных, затем II стадия заболевания – 31 (44,3%) больной.

Таким образом, по основным прогностическим признакам исследуемые группы были сопоставимы, что позволило провести сравнительный анализ результатов лечения.

Следует отметить, что до начала лечения в основной группе у 30 (85,7%) и в контрольной группе у 29 (82,8%) больных имелась дисфагия различной степени выраженности. При дисфагии III–IV степени в основной группе у 16 (45,7%) и в контрольной группе у 14 (40%) больных проводилось парентеральное питание, состав и объем которого зависел от состояния больного и лабораторных показателей.

На первом этапе комбинированного лечения у больных основной группы проводилось 2 курса предоперационной ХТ по схеме гемцитабин 1250 мг/м² внутривенно капельно в 1-й и 8-й дни, цисплатин 80 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день. Интервал между курсами ХТ и хирургическим этапом лечения составлял 3 нед. Перед каждым курсом предоперационной ХТ выполняли физикальное обследование, проводили оценку

Метод эзофагопластики	ХТ + операция (n=35)	Операция (n=35)	Всего (n=70)
Желудочная стебель	23 (65,7%)	25 (71,4%)	48 (68,6%)
Толстая кишка	12 (34,3%)	10 (28,6%)	22 (31,4%)

Таблица 1.
Распределение больных в зависимости от метода эзофагопластики, абс.ч. (%)

соматического статуса по шкале ECOG-ВОЗ, а также выполняли общеклинические анализы и ЭКГ.

Оценка эффекта предоперационной ХТ проводилась через 3 недели после завершения лечения на основании данных СКТ с использованием шкалы RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, 2009 г.). При этом оценивались размеры первичной опухоли и пораженных регионарных лимфатических узлов.

Характер и степень токсичности предоперационной ХТ определялись с помощью шкалы NCIC-CTC (Common Terminology Criteria For Adverse Events, 2017 г.).

Через 3 недели после завершения ХТ в основной и контрольной группах проводилось хирургическое лечение: радикальная субтотальная резекция пищевода с расширенной двухзональной лимфодиссекцией (2F) из комбинированного лапаротомного

и правостороннего торакотомного доступа с одномоментной эзофагопластикой.

Внутригрудной анастомоз формировался (операция типа Lewis) в 69 (98,6%) случаях и в 1 (1,4%) случае анастомоз был наложен на шее (операция McKeown). В процессе выполнения оперативных вмешательств при лимфодиссекции удалялось не менее 15 лимфатических узлов.

Реконструктивный этап операции выполнен одномоментно, и выбор метода пластики зависел от уровня поражения и резекции пищевода, а также от индивидуальных особенностей больного. В основном эзофагопластика проводилась желудочным стеблем (операция типа Lewis) – в 48 (68,6%) случаях, в меньшем количестве изоперистальтическая пластика проводилась левой половиной толстой кишки – в 22 (34,4%) случаях (таблица 1).

Результаты

Спустя 3 нед. после завершения курсов предоперационной ХТ у всех больных оценивался эффект от проведенного лечения.

Непосредственная общая эффективность предоперационной ХТ по схеме гемцитабин/цисплатин составила 57,1%, (полная регрессия – 5,7%, частичная регрессия – 51,4%) (таблица 2).

Следует отметить, что во всех случаях даже после проведения 1-го курса ХТ у больных основной группы отмечалось уменьшение явлений дисфагии с 85,7% до 52,4%, что позволило перевести больных на сбалансированное энтеральное питание и полноценно подготовить их к оперативному лечению.

Нежелательные явления и реакции, связанные с применением ХТ, оценивались по критериям NCIC-CTC (Common Terminology Criteria For Adverse Events, 2017 г.). Следует отметить, что до начала предоперационной ХТ отмечались отклонения от нормы общего и биохимического анализов крови. Анемия первой степени отмечалась у 14,2% больных, второй степени – у 8,6% больных, у 28,6% – тромбоцитоз, у 37,1% – лейкоцитоз различной степени. Уровень креатинина был выше нормы у 31,4% пациентов, и у 42,8% встречалась гипопропротеинемия. Этим больным до начала предоперационной ХТ проведена необходимая соответствующая терапия для коррекции показателей крови. При проведении предоперационной ХТ отмечалось

снижение показателей тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов и гемоглобина. Наиболее низкие показатели гемоглобина и тромбоцитов отмечены на 7–8 сут после начала 1-го курса предоперационной ХТ, а количество лейкоцитов и нейтрофилов было минимальным до начала, следующего курс ХТ. Непосредственные побочные реакции в виде слабости, гипертермии, снижения аппетита, тошноты и рвоты отмечались во время инфузии химиопрепаратов или в первые часы после ее завершения. Отсроченных осложнений зафиксировано не было. Профилактика непосредственных побочных реакций ХТ схемы гемцитабин/цисплатин проводилась согласно практическим рекомендациям RUSSCO. Из нежелательных явлений предоперационной ХТ по схеме гемцитабин/цисплатин наиболее часто встречалась тошнота/рвота (27,1%), далее следовала гематологическая токсичность, включая лейкопению (20%), в том числе I–II (15,7%) и III–IV степени (4,3%), и тромбоцитопению (18,6%), в том числе I–II (12,8%) и III (5,7%) степени. При этом миелосупрессивный эффект развивался в основном на 7–11-й день после введения химиопрепаратов. С целью коррекции лейкопении III–IV степени использовались колониестимулирующие факторы. Важно, что фебрильных нейтропений и инфекционных осложнений, связанных с проведением ХТ, не отмечалось.

Объективный ответ	Гемцитабин/цисплатин
Полная регрессия (ПР)	2 (5,7%)
Частичная регрессия (ЧР)	18 (51,4%)
Стабилизация процесса	12 (34,3%)
Прогрессирование	3 (8,6%)
Общая эффективность ХТ (ПР+ЧР)	20 (57,1%)

Таблица 2.
Структура объективных эффектов химиотерапии, абс.ч. (%)

Таблица 3.
Частота и характер послеоперационных осложнений, абс.ч. (%)

Осложнения	ХТ+операция (n=35)	Операция (n=35)	Всего (n=70)
Количество больных с осложнениями	12 (34,3%)	14 (40%)	26 (37,1%)
Несостоятельность анастомоза	3 (8,6%)	4 (11,4%)	7 (10%)
Острая перфоративная язва трансплантата	2 (5,7%)	1 (2,8%)	3 (4,3%)
Эмпиема плевры	2 (5,7%)	1 (2,8%)	3 (4,3%)
Медиастинит	1 (2,8%)	1 (2,8%)	2 (2,8%)
Пневмония	4 (11,4%)	5 (14,3%)	9 (12,8%)
Острый панкреатит	2 (5,7%)	2 (5,7%)	4 (5,7%)
Нагноение раны	1 (2,8%)	2 (5,7%)	3 (4,3%)
Всего осложнений	15 (42,8%)	16 (45,7%)	31 (44,3%)

Из негематологических осложнений чаще всего регистрировались нефротоксичность (12,8%) и гепатотоксичность (2,8%), которые не имели клинических проявлений. Менее часто развивалась временная алоpecia (5,7%), аллергических реакций зафиксировано не было. Гепатопротекторы назначались при повышении печеночных показателей (трансаминазы и общий билирубин). Нефротоксичность от проведенной предоперационной ХТ купировалась назначением фитотерапии и дезинтоксикационной терапии. Колонистимулирующие факторы и препараты железа применялись по показаниям. Таким образом, при проведении ХТ по схеме гемцитабин/цисплатин отмечены приемлемый профиль токсичности, удовлетворительная переносимость и безопасность данной комбинации. Осложнения предоперационной ХТ были кратковременными, носили нестойкий характер и довольно хорошо купировались при назначении симптоматической терапии, не требовали редукции дозы химиопрепаратов и не удлиняли сроки комбинированного лечения, что согласуется с данными литературы [8].

Радикальное хирургическое лечение (R0) было проведено у всех больных РП (100%). В процессе выполнения оперативных вмешательств каких-либо особенностей отмечено не было. Интраоперационных осложнений, связанных с проведением предоперационной ХТ, не наблюдалось.

В оценке непосредственных результатов комбинированного лечения больных РП главным критерием является количество послеоперационных осложнений и летальность. В послеоперационном периоде больным обеих групп проводились мероприятия, направленные на купирование воспалительных явлений, улучшение дренажной функции бронхиального дерева, показателей функции внешнего дыхания, сопровождающая терапия.

Послеоперационные осложнения в основной группе развились у 12 (34,3%) больных, в контрольной группе – у 14 (40%). Достоверных различий по частоте осложнений в сравниваемых группах выявлено не было ($p>0,05$). Следует отметить, что общее количество осложнений превышало общее число больных, так как у некоторых больных развивалось несколько послеоперационных осложнений.

При анализе осложнений (таблица 3) отмечено, что наиболее грозными неблагоприятными явлениями в обеих группах являлись несостоятельность внутригрудного анастомоза – 7 (10%) случаев

и нарушение трофики интраоракальных трансплантатов – 3 (4,3%) случая, что привело к развитию эмпиемы плевры на стороне поражения – 3 (4,3%) и медиастинита – 2 (2,8%). В подобных случаях всем больным проводилось повторное оперативное вмешательство с целью санации и дренирования плевральной полости.

В целом, полученные результаты соответствуют литературным данным о частоте послеоперационных осложнений в ведущих мировых и российских онкологических клиниках и находятся в пределах среднестатистического показателя [3, 16]

В раннем послеоперационном периоде в основной группе умерло 3 (8,5%) больных: причинами смерти являлись острая сердечно-сосудистая недостаточность, прогрессирующая полиорганная недостаточность и дыхательная недостаточность – по 1 (2,8%) случаю.

В контрольной группе умерло 2 (5,7%) больных: от прогрессирующей полиорганной недостаточности – 1 (2,8%), от тромбоэмболии крупных ветвей легочной артерии – 1 (2,8%). Достоверных отличий по уровню послеоперационной летальности в исследуемых группах нет ($p>0,05$). Таким образом, применение предоперационной ХТ по схеме гемцитабин/цисплатин не приводит к увеличению послеоперационной летальности. Полученные нами результаты не отличаются от литературных данных [5, 16].

После проведения предоперационной ХТ лечебный патоморфоз был изучен у всех (100%) больных основной группы.

Оценка лечебного патоморфоза проводилась по схеме, предложенной Е. Ф. Лушниковым.

В результате предоперационной ХТ по схеме гемцитабин/цисплатин полная патоморфологическая регрессия первичной опухоли (IV степень лечебного патоморфоза) была достигнута у 2 (5,7%) больных, патоморфоз III степени отмечен у 9 (25,7%), II степени зафиксирован у 13 (37,1%) и I степени – у 11 (31,5%) больных.

Результаты исследования ЛП были сопоставлены со структурой объективных ответов опухоли на предоперационную ХТ по данным СКТ. Было выявлено, что ЛП IV степени ($n=2/5,7%$) соответствовала полная ($n=1/2,8%$) и частичная ($n=1/2,8%$) регрессия опухоли, при III степени патоморфоза чаще регистрировались частичная ($n=7/20%$), полная ($n=1/2,8%$) регрессия и стабилизация ($n=1/2,8%$) опухолевого процесса. В большинстве случаев при патоморфозе II степени отмечались стабилизация

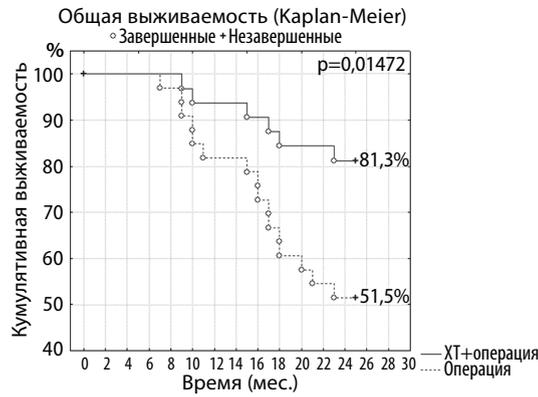
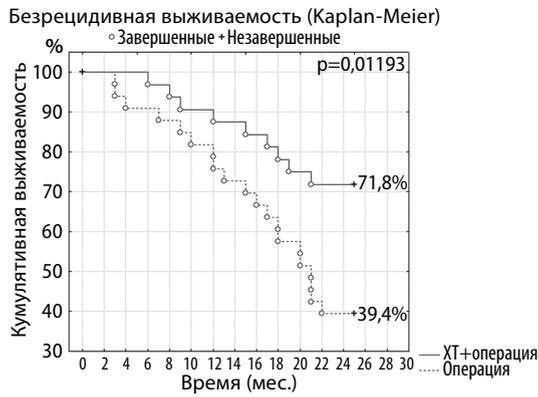


Рисунок 1.

Безрецидивная 2-летняя выживаемость больных РП II–III стадии

Рисунок 2.

Общая 2-летняя выживаемость больных РП II–III стадии

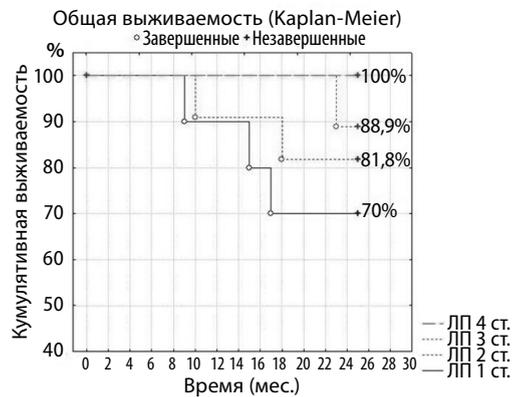


Рисунок 3.

Общая 2-летняя выживаемость больных РП II–III стадии в зависимости от степени лечебного патоморфоза

($n=11/31,4\%$) и частичная регрессия ($n=10/28,6\%$) опухоли, при I степени ЛП во всех случаях зафиксировано прогрессирование ($n=3/8,6\%$) опухолевого процесса.

Основным критерием оценки эффективности комбинированного лечения являются показатели выживаемости онкологических больных. Двухлетние результаты лечения были прослежены у 65 из 70 больных: в основной группе – у 32 из 35 больных, в контрольной группе – у 33 из 35 больных.

В основной группе в течение 2-х лет прогрессирование заболевания выявлено у 9 (28,1%) больных. На первом году прогрессирование подтверждено в 4 (12,5%) случаях и на втором году – в 5 (15,6%). Местный рецидив зафиксирован у 1 (3,1%) больного на 15-м месяце наблюдения. В остальных 8 (25%) случаях были выявлены отдаленные метастазы в забрюшинные лимфатические узлы, печень, легкие и надпочечники. Длительность безрецидивного периода составила $21,8 \pm 1,1$ месяцев. В результате прогрессирования заболевания в течение 2-х лет умерло 6 (18,7%) больных.

У больных контрольной группы прогрессирование опухолевого процесса зафиксировано в 20 (60,6%) случаях. На первом году прогрессирование выявлено у 8 (24,2%) больных, на втором году – у 12 (36,4%). При этом у 5 (15,1%) больных зафиксирован местный рецидив, отдаленное метастазирование выявлено у 15 (45,4%) больных в виде поражения забрюшинных лимфатических узлов, печени, легких, плевры и надпочечников. Длительность безрецидивного периода составила $18,1 \pm 1,2$ месяцев.

В период 2-летнего наблюдения от прогрессирования заболевания умерло 16 (48,5%) больных.

Таким образом, в результате комбинированного лечения с предоперационной ХТ количество местных рецидивов (3,1%) и отдаленных метастазов (25%) было значительно меньше, чем при хирургическом лечении – 15,1% и 45,4% соответственно ($p < 0,05$). Длительность безрецидивного периода в основной группе так же была достоверно выше, чем в группе контроля – $21,8 \pm 1,1$ мес. против $18,1 \pm 1,2$ мес. ($p < 0,05$).

Двухлетняя безрецидивная выживаемость больных РП II–III стадии (рисунок 1) в основной группе составила 71,8%, в контрольной группе – 39,4% ($p < 0,05$).

Общая 2-летняя выживаемость больных в основной группе (рисунок 2) при комбинированном лечении составила 81,3%, в контрольной группе при проведении хирургического лечения – 51,5% ($p < 0,05$).

В основной группе проведен анализ выживаемости в зависимости от степени лечебного патоморфоза (рисунок 3). Установлено, что 2-летняя общая выживаемость при лечебном патоморфозе IV степени составила 100%, при III степени – 88,9%, при II степени – 81,8% и при I степени – 70%. По литературным данным [3, 4], общая выживаемость больных РП при использовании предоперационного лечения находится в прямой зависимости от степени повреждения опухолевых клеток, что согласуется с результатами, полученными в нашем исследовании.

Рисунок 4.

Общая 2-летняя выживаемость в основной группе в зависимости от степени поражения лимфатических узлов

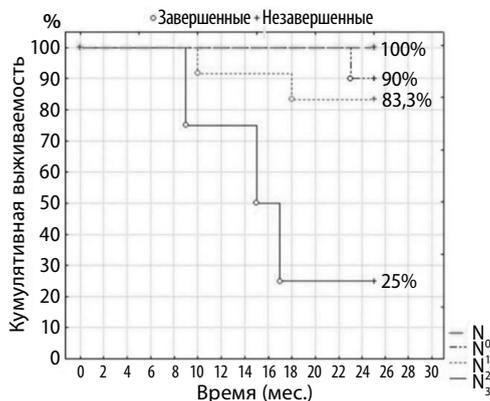


Рисунок 5.

Общая 2-летняя выживаемость в контрольной группе в зависимости от степени поражения лимфатических узлов

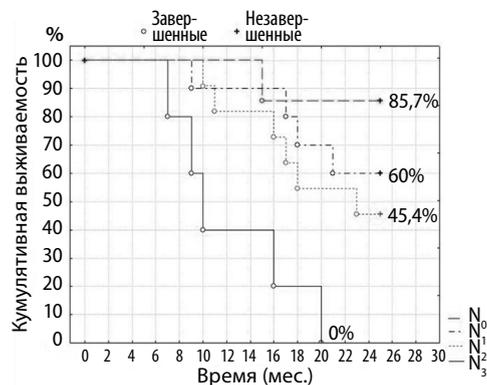


Рисунок 6.

Общая 2-летняя выживаемость в основной группе в зависимости от степени дифференцировки опухоли

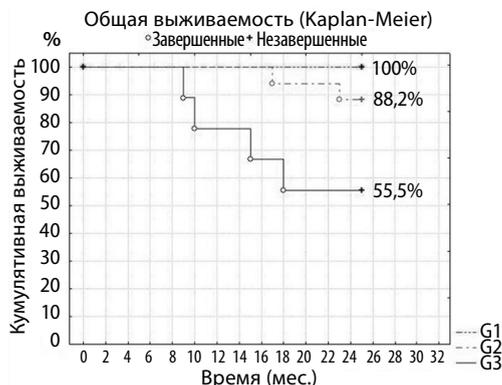
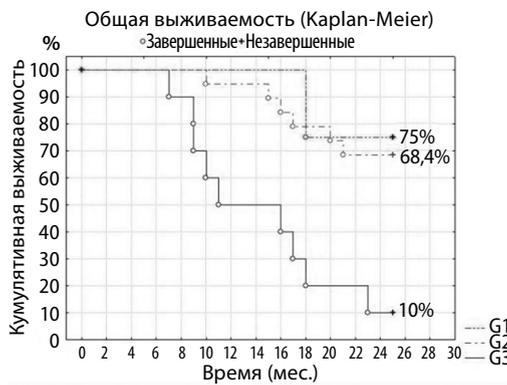


Рисунок 7.

Общая 2-летняя выживаемость в контрольной группе в зависимости от степени дифференцировки опухоли



Выживаемость больных РП во многом определяется лимфогенной распространенностью опухолевого процесса. В связи с этим был проведен анализ выживаемости в зависимости от степени поражения лимфатического аппарата (N_{0-3}). Полученные данные (рисунок 4–5) свидетельствуют о том, что имеется прямая зависимость между количеством пораженных регионарных лимфоузлов и ухудшением результатов лечения. Так, при отсутствии метастазов в лимфатических узлах (N_0) 2-летняя общая выживаемость при комбинированном лечении составила 100%, при хирургическом лечении – 87,5%. При поражении 1–2 лимфатических узлов (N_1) выживаемость в основной группе снизилась до 90%, в контрольной – до 60%. Двухлетняя выживаемость при поражении 3–6 лимфатических узлов (N_2) в основной группе не превышала 83,3%, в контрольной группе – 45,4%. Самые худшие показатели были получены при поражении 7 и более лимфатических узлов (N_3) и составили в основной группе – 25%, в контрольной группе – ни один больной не пережил 2-летний период наблюдения.

Таким образом, при проведении комбинированного лечения с использованием предоперационной ХТ 2-летняя общая выживаемость больных РП при N_{0-3} была значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$).

По литературным данным [3] на выживаемость больных так же влияет степень дифференцировки опухолевых клеток.

В нашем исследовании 2-летняя общая выживаемость при высокодифференцированном

плоскоклеточном раке (G_1) в основной группе составила 100%, в контрольной группе – 75%. При умеренно дифференцированном раке (G_2) выживаемость в основной группе снизилась до 88,2%, в контрольной группе – до 68,4%. Наименьшие показатели общей 2-летней выживаемости зафиксированы при низкодифференцированном раке (G_3) и составили в основной группе – 55,5%, в контрольной группе – 10% (рисунок 6–7). Разница между группами статистически значима ($p < 0,05$).

Вместе с тем, в основной группе 2-летняя общая выживаемость при высоко дифференцированном раке (100%) была достоверно выше, чем при умеренно дифференцированном (88,2%) и низко дифференцированном (55,5%) раке. В контрольной группе 2-летняя общая выживаемость при высоко дифференцированных опухолях (75%) так же была существенно выше, чем при умеренно дифференцированных (68,4%) и низко дифференцированных (10%) опухолях ($p < 0,05$).

Таким образом, комбинированное лечение с использованием предоперационной ХТ по схеме гемцитабин/цисплатин достоверно снижает частоту местных рецидивов, отдаленных метастазов и повышает 2-летнюю выживаемость больных РП II–III стадии относительно только хирургического лечения ($p < 0,05$), в том числе при наличии таких неблагоприятных прогностических факторов как метастатическое поражение регионарных лимфоузлов ($N+$) и высокоагрессивные формы (G_3) плоскоклеточного рака.

Заключение

Лечение больных РП II–III стадии требует применения комбинированного подхода, включающего рациональное сочетание хирургического лечения с ХТ.

Предоперационная ХТ переносится удовлетворительно и демонстрирует высокую непосредственную эффективность, подтвержденную патоморфологическими исследованиями, не оказывая

при этом отрицательного влияния на течение интра- и послеоперационного периода и летальность.

Мультимодальное лечение РП II–III стадии с использованием предоперационной ХТ обеспечивает надежный локорегионарный контроль, снижает количество отдаленных метастазов и достоверно улучшает безрецидивную и общую выживаемость больных.

Литература | References

- Urmonov U.B., Dobrodeev A. Yu., Afanasyev S.G. et al. Multimodal approaches to the treatment of esophageal cancer. *Avicenna bulletin*. 2019, Vol. 21, no. 2, pp. 263–8. (In Russ.). DOI: 10.25005/2074-0581-2019-21-2-263-268.
Урмонов У.Б., Добродеев А.Ю., Афанасьев С.Г. и соавт. Мультимодальный подход к лечению рака пищевода // *Вестник Авиценны*. – 2019. – Т 21. № 2. – С. 263–8.
- Perevodchikova N.I., Gorbunova V.A. Tumor disease chemotherapy guide. *M. Prakticheskaya meditsina*. 2017; 668 P. (In Russ.)
Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: *Практическая медицина*, 2017. – С. 688.
- Levchenko E.V., Kanaev S.V., Tyuryaeva E.I. et al. Results of complex treatment of patients with thoracic esophageal cancer. *Problems in oncology*. 2016, Vol. 62, no. 2, pp. 302–309. (in Russ.)
Левченко Е.В., Канаев С.В., Тюреева Е.И. и соавт. Результаты комплексного лечения больных раком грудного отдела пищевода // *Вопросы онкологии*. – 2016. – Т 62. № 2. – С. 302–309.
- Sobolev D.D., Mamontov A.S., Nomyakov V.M. et al. Results of surgical and combined treatment in patients with thoracic esophageal carcinoma: Ten-year experience of the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2018, no. 4, pp. 4–14. (In Russ.)
Соболев Д.Д., Мамонтов А.С., Хомяков В.М. и соавт. Результаты хирургического и комбинированного лечения больных раком грудного отдела пищевода. Опыт МНИОИ им. П.А. Герцена за 10 лет // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. – 2018. – № 4. – С. 4–14.
- Volkova E.E., Vashakmadze L.A., Nomyakov V.M. et al. Accelerated hospital rehabilitation of patients after extended-combined surgeries for cancer of thoracic esophagus and cardia. *Siberian journal of oncology*. 2013, no. 1, pp. 52–58. (In Russ.)
Волкова Е.Э., Вашакмадзе Л.А., Хомяков В.М. и соавт. Ускоренная госпитальная реабилитация больных после расширенно-комбинированных операций по поводу рака грудного отдела пищевода и кардии // *Сибирский онкологический журнал*. – 2013. – № 1. – С. 52–58.
- Zhang Y.S., Gao B.R., Wang H.J. et al. Comparison of anastomotic leakage and stricture formation following layered and stapler oesophagogastric anastomosis for cancer: a prospective randomized controlled trial. *J. Int. Med. Res*. 2010. Vol. 38, no.1, pp. 227–33.
- Duan X., Yu Z. Neoadjuvant chemoradiotherapy combined with operation vs. operation alone for resectable esophageal cancer: Meta-analysis on randomized controlled trials. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2017, Vol. 20, no. 7, pp. 809–815.
- Klevebro F., Ekman S., Nilsson M. Current trends in multimodality treatment of esophageal and gastroesophageal junction cancer – Review article. *Surg. Oncol*. 2017, Vol 26, no. 3, pp. 290–295. DOI: 10.1016/j.suronc.2017.06.002.
- Napier K.J., Scheerer M., Misra S. Esophageal cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World. J. Gastrointest. Oncol*. 2014, Vol. 6, no. 5, pp. 112–20. DOI: 10.4251/wjgo.v6.i5.112.
- Xu X.H., Peng X.H., Yu P. et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Resectable Esophageal Carcinoma: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Asian Pacific J. Cancer Prev*. 2012, Vol 13, no. 1, pp. 103–110.
- Samson P., Robinson C., Bradley J. et al. Neoadjuvant Chemotherapy versus Chemoradiation Prior to Esophagectomy: Impact on Rate of Complete Pathologic Response and Survival in Esophageal Cancer Patients. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016, Vol. 11, no. 12, pp. 2227–37.
- Baba Y., Watanabe M., Yoshida N. et al. Neoadjuvant treatment for esophageal squamous cell carcinoma. *World J. Gastrointest. Oncol*. 2014, Vol. 6, no. 5, pp. 121–8. DOI: 10.4251/wjgo.v6.i5.121.
- Klevebro F., Lindblad M., Johansson J. et al. Outcome of neoadjuvant therapies for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction based on a national data registry. *Br. J. Surg*. 2016, Vol. 103, no. 13, pp. 1864–1873. DOI: 10.1002/bjs.10304.
- Kidane B, Coughlin S, Vogt K et al. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2015, Vol. 5, CDC001556.
- Wang M., Gu J., Wang H.X. et al. Retrospective study of gemcitabine based chemotherapy for unresectable or recurrent esophagus cell carcinoma refractory to first line chemotherapy. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2012. Vol 13, no. 8, pp. 4153–6.
- Yoshida N., Baba Y., Shigaki H. et al. Risk factors of early recurrence within 6 months after esophagectomy following neoadjuvant chemotherapy for resectable advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Int. J. Clin. Oncol*. 2016, Vol. 21, no. 6, pp. 1071–1078.
- Little A.G., Lerut A.E., Harpole D.H. et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guidelines on the role of multimodality treatment for cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. *Ann. Thorac. Surg*. 2014, Vol. 98, no. 5, pp. 1880–1885.
- Van Zweeken A.A., van Groeningen C., Honeywell R.J. et al. Vliet Randomized phase 2 study of gemcitabine and cisplatin with or without vitamin supplementation in patients with advanced esophagogastric cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2018, Vol. 82, no. 1, pp. 39–48.